



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy

A review

Clínica Universitária de Oftalmologia

Faculdade de Medicina de Lisboa

Autor: Francisco Ferreira e Silva

Orientador: Dr. Walter Rodrigues

Director Clínico: Prof. Doutor Manuel Monteiro Grillo

Ano Lectivo: 2015/2016

ÍNDICE

ABSTRACT	3
1. INTRODUÇÃO	4
2.EPIDEMIOLOGIA.....	4
2.1 PREVALÊNCIA.....	4
2.2FACTORES DE RISCO.....	5
2.3ASSOCIAÇÃO COM OUTRAS DOENÇAS	5
3.FISIOPATOLOGIA	6
3.1 ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS	6
3.2 MECANISMOS MOLECULARES	7
4.GENÉTICA.....	10
4.1 DF FAMILIAR/“EARLY-ONSET” (CATEGORIA 1).....	10
4.2 DF ESSENCIAL/“LATE-ONSET” (CATEGORIA 2 E 3).....	11
4.3 CROMOSSOMA LOCI	13
5.CLÍNICA	14
6.DIAGNÓSTICO E MÉTODOS DE IMAGEM	15
7.TRATAMENTO.....	15
8.TRANSPLANTE.....	16
9.CONCLUSÃO	17
AGRADECIMENTOS.....	18
LISTA DE ABREVIATURAS.....	19
BIBLIOGRAFIA	21

ABSTRACT

Fuchs endothelial corneal dystrophy is the most common corneal dystrophy and frequently results in vision loss. Is characterized by progressive loss of corneal endothelial cells, thickening of Descemet's membrane and formation of guttae. The clinical course of the disease usually spans 10-20 years. Impairment of endothelial barrier and pump function and cell death from oxidative and others mechanisms contribute to the disease progression. The genetic basis includes numerous genes and chromosomal loci; however, mutations in TCF4 gene are the most common. Surgical techniques have been improving and there are new proposals for future therapies, though is needed more research to achieve a more effective and curative treatment. This review is focused in the advances that have been made in understanding the pathophysiology and genetics.

RESUMO

A distrofia de Fuchs é a distrofia endotelial da córnea mais comum e que resulta na perda de visão. É caracterizada pela perda progressiva de células endoteliais, aumento da espessura da membrana de Descemet e deposição de excrescências. Clinicamente, desenvolve-se durante cerca de 10 a 20 anos onde o transplante é a única terapêutica capaz de restaurar a visão. Pensa-se que a diminuição da barreira endotelial, perda da função de bombeamento, apoptose e stress oxidativo estão envolvidos no desenvolvimento da doença. A base genética inclui diversos genes e cromossoma loci, no entanto, as mutações no gene TCF4 são as mais comuns. As técnicas cirúrgicas tem vindo a melhorar e existem novas propostas de terapêuticas futuras, no entanto é necessário mais investigações para conseguir um tratamento mais eficaz e curativo. Esta revisão é focada nos avanços feitos para entender melhor a fisiopatologia e a genética desta patologia.

1. INTRODUÇÃO

A Distrofia de Fuchs (DF) é a distrofia corneana mais comum, lentamente progressiva, bilateral mas usualmente assimétrica. Começa a ser clinicamente evidente na quarta ou quinta década de vida mas apenas começa a causar sintomas visuais uma ou mais décadas depois. Caracteriza-se pela acumulação focal de excrescências de colagénio microscópicas denominadas “guttae” na camada posterior da córnea, normalmente na área central ou paracentral, espessamento da membrana de Descemet e perda de células endoteliais, que nos estadios finais pode levar a edema corneano, dor e perda de visão, sendo o transplante a única terapêutica curativa. Existem também alguns casos familiares (aparecimento precoce) descritos.

Ainda não se sabe exatamente os mecanismos fisiopatológicos no entanto, nos últimos anos têm sido feitas pesquisas com o intuito de entender os mecanismos moleculares desta doença, incluindo a classificação da patologia em subtipos, a descoberta de novas mutações, mapeamento dos loci dos cromossomas e investigação de hipóteses sobre a etiologia da doença.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica usando para o efeito o portal Pubmed, pesquisando com a palavra-chave “Fuchs dystrophy”. Dos artigos obtidos deu-se preferência a artigos recentes (posteriores a 2010). Quando considerado revelante para esclarecimento de algum ponto, a pesquisa foi alargada a artigos citados pelos primeiros. Definiu-se como objectivo a redação de uma revisão que privilegiasse uma visão global e alargada do tema, expondo as novas descobertas feitas sobre a fisiopatologia e genética.

2.EPIDEMIOLOGIA

2.1 PREVALÊNCIA

O aumento da esperança média de vida leva a um maior número de cirurgias a cataratas, que através da manipulação da córnea pode levar a trauma endotelial, trauma esse que pode transformar uma DF subclínica num estadio clinicamente evidente[1]. Afecta aproximadamente 5% de americanos com mais de 40 anos[2]. O Reykjavik Eye Study determinou uma prevalência de 9,2% em residentes com mais de 55 anos em Reykjavik, Islândia [3] enquanto que outro estudo encontrou uma prevalência de 6.7% em Chineses de Singapura com mais de 50 anos e 3,7% em Japoneses com mais de 50 anos[4]. Na ilha isolada de Tangier foi encontrada uma prevalência de 11% em

indivíduos com mais de 50 anos.[5] Podendo então concluir-se que existe uma prevalência maior nos países ocidentais.

É mais comum no sexo feminino, com uma preponderância de 3,5:1. Foram encontradas também prevalências de 11% nas mulheres vs 7% nos homens na Islândia, 8,5% vs 4,4% nos Chineses de Singapura e 5,5% vs 1,5% em Japoneses[3,4]. Num estudo feito com 64 famílias foi consistentemente reconhecido que é muito mais prevalente e severo no sexo feminino. Neste estudo, em pacientes com mais de 40 anos, 17% das mulheres já apresentavam edema corneal enquanto que nos homens apenas 3% apresentavam edema. Tendo sido encontrado um ratio mulher-homem de pessoas afetadas de 2,5:1,0 e de edema de 5,7:1,0.[6]

No caso familiar, por ser um caso de hereditariedade autossômica dominante, não existe preleção sexual. [7]

2.2FACTORES DE RISCO

A identificação dos factores de risco seria de grande benefício, tanto para pacientes como para os médicos, para prevenir ou travar a progressão da doença.[8] O papel das radiações UV ainda não está completamente esclarecido. A distribuição interpalpebral das excrescências, encontrada em vários casos, sugere alguma importância na exposição ambiental.[8] A maior prevalência da doença em Singapura, que está mais perto do equador, em relação ao Japão sugere também algum papel das radiações UV na patogenia desta doença.[4] Contudo, no estudo feito pelo Reykjavik Eye Study não foi encontrado risco aumentado de desenvolvimento da doença relacionado com a exposição à radiação UV.[3] O estudo anterior encontrou também que um maior peso e IMC estavam associados a um menor risco de desenvolver excrescências na córnea.[3] Tabagismo parece aumentar o risco de desenvolver DF avançada, enquanto que diabetes esta relacionado com aumento da espessura da córnea mas não com a severidade da doença.[9]

2.3ASSOCIAÇÃO COM OUTRAS DOENÇAS

Existe alguma controvérsia sobre se há alguma relação entre o glaucoma e a DF. Buxton et al descobriram que existem uma diminuição da drenagem do humor aquoso em pacientes com esta distrofia.[10] Outros estudos demonstraram que existe uma pressão intra-ocular aumentada quando comparada com os controlos, porém esses resultados podem estar subestimados pela rigidez da córnea.[11] Foi proposta a hipótese de existir

uma relação com o glaucoma primário de ângulo aberto, contudo, um estudo mais recente demonstrou que não existe relação estatisticamente significativa entre DF e glaucoma, tanto de prevalência como de severidade da DF.[12] Esta patologia é uma contraindicação relativa para cirurgia refrativa e extração de catarata, pois devido ao baixo número de células endoteliais já presentes nestes indivíduos, a manipulação cirúrgica pode levar a uma maior perda de células e consequentemente à progressão da doença.[14,15] Foram encontradas também associação com cataratas[15], queratocone [31,32], degenerescência macular da idade[18], hipermetropia axial[19] e doenças cardiovasculares(44% vs 11% no grupo de controlo)[20]. Estas doenças associadas abrem a possibilidade de haver uma maior complexidade entre a susceptibilidade dos pacientes com os factores ambientais que levam a processos degenerativos, não só no endotélio corneano mas também nos tecidos retinianos e cardiovasculares.[21] Um estudo recente demonstrou haver uma alta prevalência de depressão em pacientes com diminuição da acuidade visual, nomeadamente nos pacientes com DF em que essa prevalência é de 30%.[22] Até à data, os estudos feitos sobre as associações com a DF têm sido feitos com populações de número reduzido, pelo que estudos com um maior número de amostra são necessários para as comprovar.[8] Foi descrito pela primeira vez na literatura uma associação tripla de distrofias corneais numa mulher de 55 anos que apresentava Distrofia de Fuchs, Queratocone e Distrofia da Membrana Basal Epitelial, associada a uma mutação no gene ZEB1[23].

3.FISIOPATOLOGIA

3.1 ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS

Epitélio - O epitélio corneano usualmente está intacto nos estadios iniciais da doença. No entanto, em casos severo, a perda da função endotelial de bombeamento de protões e edema resulta em migração anterior de fluidos através do estroma com formação de bolhas epiteliais dolorosas.[24]

Camada de Bowman - Microscopia confocal feita em paciente com DF revela anormalidades nesta camada em aproximadamente metade dos pacientes, com reflexão difusa da luz e escassez ou mesmo inexistência de nervos.[25]

Estroma - Alterações nesta camada ocorrem durante os períodos de edema com a visão turva e aberrações visuais, um fenómeno que pode persistir mesmo depois do transplante.[26] As fibras de colagénio no estroma posterior têm menos ligações

relativamente ao estroma anterior, onde estão mais juntas. Como resultado, o edema corneano resulta da hidratação das fibras posteriores e faz com que o estroma posterior se entreponha na câmara anterior.[27]

Membrana de Descemet - Normalmente, a membrana de Descemet é composta por duas camadas, uma banda anterior, com aproximadamente 3 μm de espessura que se desenvolve no útero e mantém o sua espessura constante ao longo do tempo. Temos depois a camada posterior, que é formada pelo endotélio que na idade adulta apresenta 10 μm de espessura. A DF é marcada pela presença de uma camada posterior anormalmente aumentada, medindo aproximadamente 16 μm e que está diretamente correlacionada com a severidade da doença.[28] É nesta camada posterior onde as excrescências focais são produzidas posteriormente e se depositam no endotélio. As excrescências de colagénio depositam-se inicialmente no centro da córnea e espalham-se pela periferia na doença avançada.[30,31]

Endotélio - É uma camada única de células que são responsáveis pela manutenção da desidratação do estroma e tem cerca de 5 μm de espessura. Nesta doença, à medida que a densidade de células diminui, existe um aumento do pleomorfismo e polimegatismo das células. Estudos revelaram uma regulação anormalmente aumentada de genes relacionados com a matriz extracelular, como o colagénio e a fibronectina, sugerindo que existem alterações significativas na matriz.[31] Microscopia de transmissão de electrões em córneas afectadas demonstrou que algumas células endoteliais apresentavam filamentos citoplasmáticos, aumento do retículo endoplasmático rugoso e um aumento dos processos citoplasmáticos, semelhante aos fibroblastos.[29] Existe também uma diminuição da expressão da aquaporina, o que pode contribuir para o edema da córnea.[32] Estudos sugerem que o edema querático se deve à falência na função da barreira do endotélio e a uma insuficiência da reabsorção de fluidos por falência da atividade das bombas iónicas endoteliais (ATPasa Na-K) que diminuem com a redução celular e a metaplasia. Estudos recentes apontam para a possibilidade que ambos os mecanismos contribuam em diferentes medidas, segundo a fase da doença. Isto sugere que o endotélio possui um determinado grau de reserva fisiológica e que em algumas situações seria capaz de regular a capacidade de bombeamento.

3.2 MECANISMOS MOLECULARES

Stress oxidativo e Apoptose

A perda de células endoteliais da córnea é característica desta doença que está associada a um aumento de processos de apoptose.[24] Um estudo feito com 47 pacientes afectados relevou uma significativa maior percentagem de células endoteliais em apoptose comparativamente ao grupo de controlo.[33] Estudos posteriores mostraram não só um aumento dos processos de apoptose nas células endoteliais mas também no epitélio e no estroma.[34] Análises feitas à expressão dos genes revelaram uma diminuição da transcrição de moléculas anti-oxidativas e proteínas que conferem protecção contra tóxicos no endotélio corneano das pessoas com DF, como a ferritina nuclear e o glutatião S-transferase-pi.[35] Foram analisadas membranas de Descemet extraídas de pacientes com DF que revelaram a presença aumentada de produtos finais de glutatião, moléculas estas que estão associadas a stress oxidativo, inflamação e envelhecimento.[36] A localização destes produtos finais na porção mais antiga e anterior da membrana indica que o stress oxidativo e a apoptose podem ocorrer bastante cedo e progressivamente durante a vida no endotélio corneano nestes indivíduos.[36] Foi observado que nas células endoteliais patológicas existia um aumento significativo da ativação do p53 relativamente às células de controlo.[37]

Evidência científica sugere que o balanço entre os produtos oxidativos e antioxidantes está alterado, fazendo com que as células estejam no estado pró-oxidativo. Existem também outros produtos antioxidantes com transcrição reduzida, sem que haja um aumento da produção de outros antioxidantes como a catálase, glutatião peroxidase e transferases.[38] Estes antioxidantes partilham uma região promotora ao qual os factores de transcrição Nrf1 e Nrf2 se ligam e induzem a sua transcrição em situações de stress oxidativo. Nas células endoteliais alteradas existe uma diminuição das proteínas Nrf2, do gene regulador e da proteína estabilizadora da proteína Nrf2, o que sugere que existe uma susceptibilidade aumentada para stress oxidativo e apoptose.[40,41]

Desregulação Mitocondrial

O DNA mitocondrial é particularmente sensível ao stress oxidativo e foram encontrados alterações no mtDNA nestes pacientes.[40] Esta patologia é principalmente uma doença da córnea central e pesquisas sugerem diferenças regionais da atividade da enzima citocromo oxidase das mitocôndrias no endotélio da córnea, com aumento da atividade da enzima no centro e diminuição na periferia.[41] Extensas análises à expressão génica em córneas com DF e normais revelaram uma diminuição significativa da expressão, nas córneas afectadas, de múltiplos genes mitocondriais

envolvidos no transporte de eletrões e fosforilação oxidativa.[35] Foram comparadas córneas afectadas e córneas normais para detectar a concentração de um marcador de dano oxidativo do DNA que foi substancialmente superior no endotélio de córneas com DF e teste com imunomarcadores revelaram que esse marcador se encontrava principalmente nas mitocôndrias.[38] Czarny et al obtiveram resultados sugestivos de que existe de facto distúrbios na reparação e degradação do mtDNA e nesta patologia, resultando num número aumentado de mtDNA danificado que leva a um aumento do stress oxidativo e consequentemente a apoptose.[40]

Num estudo onde foi analisado a susceptibilidade para desenvolver DF de acordo com variantes de mtDNA, sugere que duas variantes (A10398G e o Haplogrupo I) diminuem o risco de desenvolver esta doença em pacientes com ancestrais europeus.[42]

Transição Epitelial-Mesenquimatosa (EMT)

A presença de marcadores de células estaminais e características de fibroblastos em algumas células endoteliais na DF podem sugerir alterações no processo de maturação e diferenciação das células, como a transição epitelial-mesenquimatosa.[34,35] Diversos genes associados com esta doença, como o TCF8 e o TCF4 estão implicados direta e indiretamente nesta transição noutros tipos de células, como nas células cancerisnas da mama ,do cólon e do pulmão.[36–38]

UPR (Unfolded Protein Response)

Este é um mecanismo crítico para o bom funcionamento celular e todas as células têm mecanismos para garantir um adequado dobramento de proteínas e de eliminar uma proteína que esteja danificada irreversivelmente. No entanto, a acumulação de proteínas danificadas resulta em stress no retículo endoplasmático, condição esta que é tóxica para a célula. Para contrariar esse stress, temos a UPR que reduz a acumulação destas proteínas tóxicas para a célula. Num estudo comparativo, proteínas alteradas estavam aumentadas na DF e todas as córneas afectadas demonstraram um retículo endoplasmático rugoso proeminente, sinal de stress celular. Foi também demonstrado que as córneas afectadas apresentavam um maior número de proteínas essenciais para a UPR e que os marcadores de apoptose, caspase 3 e 9, estavam ambas significativamente aumentadas. Este achados sugerem que o stress do retículo endoplasmático leva a uma resposta mediada pela UPR que consequentemente leva a apoptose.[47]

MicroRNA

Colocando a hipótese de que os miRNA podem estar desregulados e envolvidos na sua fisiopatologia foi feito um estudo que demonstrou que a expressão da família miR-29 estavam significativamente diminuídos no endotélio da DF, ao mesmo tempo que existia uma expressão aumentada matriz extracelular (colagénio I, colagénio IV e laminina), alvos desta família. Sugerindo o envolvimento da família miR-29 na acumulação de matriz extracelular e aumento de espessura da MD.[48]

4.GENÉTICA

Têm sido relacionadas muitas mutações com esta doença, no entanto a maioria dos casos são mutações esporádicas e os casos familiares têm sido reconhecidos como tendo uma hereditariedade autossômica dominante[49] com penetrância incompleta enquanto que a familiar é uma doença AD com penetrância completa.[7] Aproximadamente 50% destes pacientes têm história familiar, o que sugere uma forte componente genética nesta doença.[50]

A nova classificação da International Committee for Classification of Corneal Dystrophies (IC3D) consiste em quatro categorias que refletem o conhecimento genético, clínico e patológico de uma distrofia.[51]

O sistema IC3D classifica o “early-onset”/familiar como categoria 1 pois é bem definido clinicamente e geneticamente. Enquanto que o “late-onset”/essencial é inserido na categoria 2 em que existe um fenótipo clínico bem definido e evidência de um loci ou um gene específico, ou na categoria 3 onde existe um fenótipo clínico bem definido mas não existe base genética definida. A categoria 4 é reservada para suspeita de novas distrofias corneais que não encaixam no seu perfil.[52] Os genes relacionados com esta doença são Col8A2, SCL4A11, LOXHD1, TCF4, TCF8 e AGBL1. Dado que a maioria das associações genética tem sido maioritariamente estudada em populações caucasianas e asiáticas, foi recentemente feito um estudo que explorou essas alterações genéticas nos Afro-Americanos. Foram encontradas variações nos genes Col8A2, SLC4A11 e ZEB1 em pacientes Afro-Americanos, contudo, semelhante ao que acontece com os caucasianos e com os asiáticos, apenas foram encontradas numa pequena fracção dos pacientes examinados, sugerindo que estes genes não são o único factor necessário para desencadear a doença.[53]

4.1 DF FAMILIAR/“EARLY-ONSET” (CATEGORIA 1)

Foram encontradas duas mutações no gene Col8A2, localizado no cromossoma 1p34.3-p32, que codifica o polipéptido $\alpha 2$ do colagénio tipo VIII, que constitui uma parte

importante da MD e é produzida pelo endotélio[11,12]. Existem duas isoformas do polipéptido ($\alpha 1$ e $\alpha 2$) que interagem entre si para formarem a estrutura bastante ordenada e tridimensional do colagénio.[55] Ambas as mutações foram encontradas também em pacientes com Distrofia Polimórfica Posterior. Ao contrário do que acontece na DF essencial, estas mutações dão origem a um fenótipo distinto caracterizado por pequenas e redondas excrescências na córnea. Em pacientes com essas mutações (Gln455Lys, Gln455Val e Leu450Trp) usualmente desenvolvem sintomas severos ainda na idade jovem adulta.[7,26] Estas mutações afectam o domínio helicoidal triplo do colégio VIII $\alpha 2$, o que pode alterar significativamente a estrutura terciária da proteína e causar uma disrupção na estrutura do colagénio da Membrana de Descemet.[56] Um estudo feito com ratos transgénicos, com ambas as mutações do colagénio VIII, Col8A2^{L450W/L450W} e Col8A2^{Q455K/Q455K}, conseguiu replicar o fenótipo clínico visto nos pacientes com DF familiar. Os ratos mostraram perda de células endoteliais da córnea numa idade precoce com formação de excrescências centrais, o que sustenta a hipótese de que as mutações no gene Col8A2 são necessárias e suficientes para desencadear a doença do tipo familiar.[57] Foi encontrada um aumento da regulação do marcador de autofagia DRAM1, sugerindo que a alteração da autofagia tem um papel na doença.[57]

4.2 DF ESSENCIAL/“LATE-ONSET” (CATEGORIA 2 E 3)

Gene SLC4A11: Este gene, localizado no cromossoma 20p12, codifica a proteína NaBC1, que é um membro da família dos transportadores de soluto 4, funciona como um co-transportador de borato de sódio voltagem-dependente.[58] Este transportador está localizado na membrana basolateral das células endoteliais e foi demonstrado que facilita o movimento de água transmembrar.[59] As proteínas mutadas não conseguem encontrar a superfície membrana da célula e ficam retidas no retículo endoplasmático.[60] Foram encontradas mutações heterozigóticas do gene SLC4A11, tanto de perda de sentido como de deleção, que estão associadas à DF essencial.[33,34] Estas mutações causam alterações no bombeamento de água do endotélio corneano, no entanto a proteína NaBC1 não é essencial para a função endotelial e da MD visto que num estudo feito em ratos homozigóticos para a mutação não demonstraram alterações compatíveis com a doença.[63] Assim sendo, esta mutação parece estar envolvida no desenvolvimento da doença mas não é essencial nem única. Outras mutações neste gene estão também envolvidas no desenvolvimento de Distrofia Endotelial Congénita

Hereditária tipo 2 (recessivo) e Síndrome de Harboyan, que é caracterizado por apresentar distrofia da córnea e surdez.[36,37]

Gene TCF4: Em 2010, um GWAS (genome-wide association study) reportou que dois alelos presentes no gene do factor de transcrição 4 (TCF4), aumentava 5,5 vezes em indivíduos que apresentem apenas um alelo mutado e 30 vezes naqueles que tinham alelos homozigóticos,[66] sugerindo que o TCF4 é um factor major para o desenvolvimento da doença. O gene, localizado no cromossoma 18q21, codifica a proteína E2-2, um factor de transcrição que é expresso na córnea durante o desenvolvimento e que está envolvida na regulação do crescimento celular e diferenciação.[67][68] Uma meta-análise de 2015 que estudou a associação entre o risco de desenvolver a doença e polimorfismos do TCF4, que incluiu quatro SNPs, concluiu que existe de fato um risco aumentado para os portadores destes polimorfismos,[69] No entanto o significado destas SNPs para esta patologia continua a ser desconhecido[66] Wieben e os colegas descreveram uma expansão de uma repetição trinucleótide não codificadora no TCF4 que estava fortemente associado com a Distrofia de Fuchs e uma repetição com um comprimento superior a 50 é altamente específica para esta doença.[70] Pelo facto de esta repetição ser mais específica que um dos SNP, os investigadores concluíram que este achado sugere que esta é uma doença associada a uma expansão de repetições de um trinucleótide não codificante, tal como acontece em outras doenças.[71]

Gene TCF8: Codifica a proteína ZEB1, que é um factor de transcrição. Cinco mutações com perda de função neste gene, localizado no cromossoma 10, são suficiente mas não necessárias para causar o desenvolvimento de DF essencial.[72] Uma das mutações foi transmitida entre uma grande família, representado assim a primeira mutação a ser associada com uma forma da DF essencial familiar.[72] O exato mecanismo é desconhecido, mas sabe-se que outras mutações neste gene originam distrofia polimórfica posterior por levar a uma expressão aumentada do gene COL4a2, sugerindo o envolvimento desta subunidade na sua fisiopatologia.[73] A proteína E2-2, um factor de transcrição, regula positivamente o gene TCF8, sugerindo que tanto o gene TCF4 e TCF8 estão envolvidos na mesma via patológica.[44]

Gene LOXHD1: este gene codifica a proteína com o mesmo nome que é encontrada no plasma. Mutações sem sentido deste gene levam a uma expressão excessiva de proteínas e consequentemente forma agregados que podem ser citotóxicos e causarem a morte das células endoteliais da córnea. [74] Este gene é o segundo descoberto a estar

envolvido tanto em distrofias da córnea como em surdez, o que sugere que existe alguma associação entre a DF e surdez.[75]

Gene AGBL1 – foram encontradas mutações sem sentido neste gene, que se localiza no cromossoma 15q.[76] Esse gene codifica a proteína AGBL1 que normalmente se situa no citoplasma, no entanto, quando truncada tem uma predominância nuclear. Este estudo demonstrou ainda que esta proteína interage com o gene TCF4 e que a mutação no gene AGBL1 diminui essa interação.[76]

Gene RAD51 – a proteína codificada por este gene é conhecida por estar envolvida na recombinação homóloga e reparação do DNA. Synowiec et al. demonstraram que polimorfismos neste gene podem estar associados a uma maior susceptibilidade para desenvolver queratoconos e DF sugerindo ainda, que este gene está envolvido na reparação do DNA, e o dano do DNA pode estar envolvido na patogénese destas doenças.[77]

4.3 CROMOSSOMA LOCI

Diversos cromossomas loci têm sido associados com a DF. Relativamente à distrofia essencial, o primeiro a ser descoberto foi o “Fuchs Corneal Dystrophy (FCD) locus 1” localizado no cromossoma 13 com um padrão de hereditariedade autossómica dominante, contendo 44 genes codificadores de proteínas.[78] Foi mapeado no intervalo 13pTel-13q12.13, no entanto, devido a sua natureza dominante e ao seu fenótipo pouco severo, ainda não foi possível descobrir as mutações específicas. [78]Para além disso a mutação pode ser numa região promotora não codificante que causa apenas uma modesta alteração nos níveis de mRNA. Outra hipótese é que estas supostas mutações podem ser deleções de genes, que não são identificadas com as técnicas convencionais.[78] Um estudo que comparou a severidade com a idade sugere que a partir dos 50 anos existe um rápido aumento do número de excrescências, para além disso notaram que indivíduos com o haplotipo FCD1 e uma outra mutação genética secundária têm um aumento marcado da severidade da doença, sugerindo que existe interação genética com este loci.[79]

O loci FCD2, localizado no cromossoma 18, está também associado a uma hereditariedade autossómica dominante e codifica 28 genes de proteínas.[80] Este loci foi descoberto durante um estudo a três grandes famílias, que por apresentar uma penetrância incompleta e uma alta fenocopia, sugere que a origem deste loci é complexa e que depende de outros factores genéticos ou ambientais.[80]

FCD3, encontrado no cromossoma 5, codifica 95 genes de proteínas e é, por norma, menos severo em termos de idade de aparecimento e progressão que os anteriores.[81] O FCD4 foi encontrado no cromossoma 9 e que uma análise feita ao haplotipo sugere que a presença do alelo TCF8 e este loci leva a uma doença mais severa e com um mau prognóstico.[72] Um estudo envolvendo várias famílias com revelou que os cromossomas 1, 7, 15, 17 e X podem estar envolvidos nesta doença.[82] Neste mesmo estudo foi concluído ainda que esta patologia pode ser herdada tanto de forma autossómica dominante como de uma maneira complexa.[82]

5.CLÍNICA

A forma familiar, que normalmente inicia na primeira década de vida e evolui durante a segunda e terceira década, é caracterizada por um espessamento maciço da MD ao nascimento[7]. Por outro lado, a forma essencial, é tipicamente descrita em quatro fases onde a evolução da primeira para a quarta fase pode durar duas a três décadas[83].

Na primeira fase, apenas são visíveis, através da lâmpada de fenda, excrescências de colagénio denominadas “guttae”, no centro da córnea, que derivam da MD. No entanto os doentes são assintomáticos nesta fase. No segundo estadio as células endoteliais começam a ficar mais finas, alargadas perdendo a sua forma hexagonal, enquanto que as excrescências se começam a espalhar, ocupando também a córnea periférica. Existe também uma diminuição do número de células endoteliais, que se verifica ser inversamente proporcional ao número de excrescências. Esta fase já é sintomática, com diminuição da acuidade visual e “glare symptoms”, sem dor, devido ao aumento do edema corneal.[21] Na terceira fase, aumenta a severidade do edema causa bolhas epitelial e sub-epitelial.[83] A ruptura destas bolhas causa episódios de dor, fotofobia e epífora que aumenta a susceptibilidade para infecções.[21] No estadio final a córnea torna-se densamente opaca e vascularizada,[30,31] estando a acuidade visual severamente comprometida, permanecendo a dor.[21] Os primeiros sintomas visuais podem ocorrer até 10 anos após serem detectadas os depósitos de guttae.[84] Foi também descrita uma forma sem excrescências.[31-33]

Controversamente, podem ser encontradas excrescências centrais na córnea de idosos sem o desenvolvimento de edema corneano e diminuição da acuidade visual, não sendo por isso classificado como DF.[2] Excrescências localizadas apenas na periferia podem ser achados normais da população idosa, sendo denominados corpos de Hassal-Henle e nunca levam a edema.[29,34,35]. As excrescências podem ser também secundárias a

trauma[84], toxinas [89] ou infecções,[37,38] contudo estas causas secundárias podem agravar o quadro clínico da doença.

6.DIAGNÓSTICO E MÉTODOS DE IMAGEM

O diagnóstico inicial usualmente é feito através da observação ao biomicroscópio, ou em pacientes sintomáticos ou como um achado acidental em consultas de rotina. Descrito como tendo uma aparência de “prata batida”, existem várias maneiras de observar as excrescências de colagénio através do biomicroscópio.[8] Para documentar a progressão da doença, esta é normalmente feita através da microscopia especular e da paquimetria corneana.

Com o microscópio especular é possível documentar as excrescências, onde estas aparecem hiporefletidas e por vezes com centros luminosos, e ainda fazer uma avaliação quantitativa das células endoteliais. Uma alternativa é o microscópio confocal da córnea, nomeadamente para pacientes em que não é possível obter imagens das células endoteliais com o microscópio especular, pois esta técnica permite obter uma melhor imagem em córneas edemaciadas.[92]

Através da OCT (Tomografia de Coerência Óptica) e com sua aplicação na visualização do segmento anterior é possível a sua documentação de forma mais eficiente e não invasiva.[93]

A observação de córneas afectadas com a fenda do biomicroscópio e utilizando a retro-iluminação permite ver o padrão e a distribuição das excrescências na córnea para uma melhor avaliação da severidade e progressão da doença.[8]

7.TRATAMENTO

Em pacientes com bom potencial visual, o transplante da córnea continua a ser o único tratamento curativo existente, seja ele completo ou parcial.

No entanto têm sido sugeridas alternativas para o transplante para aumentar a qualidade de vida. Nas fases agudas de queratopatia bolhosa podem-se usar lentes de contacto terapêuticas, soluções hiperosmóticas ou uma combinação entre eles.[94] Recentemente, um inibidor quinase Rho-associado seletivo (ROCK), Y-27632, demonstrou promover a proliferação de células endoteliais e diminuir a apoptose in vitro e in vivo[92,93]. Um estudo feito apenas com um paciente com Distrofia de Fuchs demonstrou que a aplicação do inibidor reverteu o edema corneano, aumentou a acuidade visual e aumentou a transparência da córnea.[97] Atualmente, acredita-se que

as gotas deste inibidor estimulam a proliferação do endotélio da córnea.[94] No entanto são precisos mais estudos para comprovar a eficácia e segurança deste tratamento. Outro estudo refere ainda que, no futuro, se poderá vir a aplicar inibidores dos produtos finais do glutatião, tais como a aminoguinidina, vitaminas antioxidantes e piruvato, pois é evidente que estes produtos têm um papel na fisiopatologia desta doença.[36]

8. TRANSPLANTE

Queratoplastia Penetrante (PK) - consiste num transplante de toda a espessura da córnea, tem sido usada há muitas décadas e a sua eficácia e segurança são bem conhecidas.[98]

Queratoplastia Endotelial (EK) – esta técnica consiste na preservação das porções normais da córnea e o transplante das partes afectadas. Este método tem resultados muito favoráveis e permite que seja realizado preferencialmente antes que alterações irreversíveis ocorram na córnea anterior. Consiste em duas técnicas principais:

- DSAEK (Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty) – o endotélio e a MD do paciente são substituídas por uma camada de estroma, MD e células endoteliais da córnea do dador.[99] Atualmente é a técnica de eleição.
- DMEK (Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty) – DM e células endoteliais da córnea alteradas são substituídas por um tecido equivalente de um dador[100], sem alterar a curvatura da córnea.

Em estudos comparativos foi descrito que a PK é a técnica com uma maior taxa de rejeição, de complicações intra e pós operatórias e provoca mais astigmatismos pós-operatórios em comparação com as outras técnicas. DSAEK tem uma recuperação da acuidade visual mais rápida que a PK, tanto da acuidade visual corrigida e da não corrigida.[101] No entanto, o resultado final é semelhante entre as duas técnicas para pacientes afectados.[98] A taxa de sobrevivência das células endoteliais no pós-operatório recente é superior com a PK, mas após 2 a 3 anos ambas as técnicas têm a mesma percentagem de células. [102,103] Pacientes mais novos com DF têm uma recuperação da acuidade visual mais rápida que os pacientes mais velhos com a DSAEK.[104]

A técnica DMEK melhorou os resultados comparativamente ao DSAEK em relação às taxas de rejeição e a recuperação visual.[78,79] No entanto é uma técnica que requiere uma grande curva de aprendizagem, o que pode levar a maiores taxas de complicações

intra e pós-operatórias, tais como deslocamento do enxerto e falência primária do enxerto.[107]

Por estes motivos, atualmente as técnicas de eleição são o DSAEK e o DMEK, comparativamente com a PK, pois tendo em conta os riscos/benefícios apresentam melhores resultados globais.

9.CONCLUSÃO

A Distrofia de Fuchs continua a ser uma patologia bastante prevalente e que se não for tratada pode levar à cegueira. Ainda se conhece pouco sobre a fisiopatologia desta doença no entanto têm sido feitas bastantes pesquisas para clarificar esse ponto e eventualmente descobrir potências terapêuticas para atrasar o desenvolvimento desta doença. É de uma importância extrema que seja melhor estudado pois neste momento o único tratamento curativo existente é o transplante de córnea, que apesar de ter bons resultados visuais não é uma terapêutica perfeita devido a todos os efeitos secundários que advêm do transplante. É preciso realizar mais estudos e pesquisas para que um dia seja possível atrasar o desenvolvimento ou até mesmo curar esta doença que é uma das maiores indicações para transplante corneano nos EUA e nos países ocidentais.

AGRADECIMENTOS

Primeiro agradeço aos meus pais e irmão por todo o apoio que me deram neste longo percurso universitário, sem eles não teria sido possível chegar onde cheguei e ser a pessoa que sou. Agradeço também à minha prima, com quem vivo, por me ter suportado nestes longos anos. Importante também falar dos meus amigos da faculdade e amigos de infância, que sempre que precisei estiveram lá e ouviram os meus desabafos. Por último e não menos importante, agradeço ao meu orientador, o Dr. Walter Rodrigues, por todo o apoio e orientação prestada.

LISTA DE ABREVIATURAS

AD	Autossômica dominante
AGBL1	Atp/gtp binding protein-like 1
Col4A2	Subunidade alfa 2 do colagénio tipo IV
Col8A2	Subunidade alfa 2 do colagénio tipo VIII
DF	Distrofia de Fuchs
DMEK	Descemet's membrane endothelial keratoplasty
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRAM1	Damage-regulated autophagy modulator
DSAEK	Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty
EK	Queratoplastia endotelial
EMT	Transição epitélio-mesenquimentosa
FCD	Fuch's corneal dystrophy
GWAS	Genome-wide association study
IC3D	International Committee for Classification of Corneal Dystrophies
IMC	Índice de massa corporal
LOXHD1	Lipoxygenase homology domains 1
MD	Membrana de Descemet
miR	Micro RNA
mRNA	RNA mensageiro
mtDNA	DNA mitocondrial
NaBC1	Ubiquitous electrogenic Na ⁺ -coupled borate transporter
Nrf1	Nuclear respiratory factor-1
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
OCT	Tomografia de Coerência Óptica
p53	Fosfoproteína nuclear 53
PK	Queratoplastia penetrante
RNA	Ácido ribonucleico
ROCK	Inibidor quinase Rho-associado seletivo
SLC4A11	solute carrier family 4, sodium borate transporter, member 11
SNPs	Single-nucleotide polymorphisms
TCF4	Transcription factor 4

TCF8	Transcription factor 8
UPR	Unfolded protein response
UV	Ultravioleta
ZEB1	Zinc finger e-box binding homeobox 1

BIBLIOGRAFIA

- [1] J. P. G. Bergmanson, T. M. Sheldon, and J. D. Goosey, "Fuchs' endothelial dystrophy : a fresh look at an aging disease," vol. 19, no. 3, pp. 210–222, 1999.
- [2] D. Lorenzetti, M. Uotila, N. Parikh, and H. Kaufman, "Central cornea guttata. Incidence in the general population," *Am J Ophthalmol*, vol. 64, no. 6, pp. 1155–1558, 1967.
- [3] G. M. Zoega, A. Fujisawa, H. Sasaki, A. Kubota, K. Sasaki, K. Kitagawa, and F. Jonasson, "Prevalence and Risk Factors for Cornea Guttata in the Reykjavik Eye Study," *Am. Acad. Ophthalmol.*, vol. 113, no. 4, pp. 565–569, 2006.
- [4] K. Kitagawa, H. Sasaki, and Y. Shui, "Prevalence of Primary Cornea guttata and Morphology of Corneal Endothelium in Aging Japanese and Singaporean Subjects," *Ophthalmic Res*, vol. 34, pp. 135–138, 2002.
- [5] A. O. Eghrari, E. J. McGlumphy, B. W. Iliff, J. Wang, D. Emmert, S. A. Riazuddin, N. Katsanis, and J. D. Gottsch, "Prevalence and severity of fuchs corneal dystrophy in tangier island," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 153, no. 6, pp. 1067–1072, 2012.
- [6] J. H. Krachmer, J. J. Purcell, C. W. Young, and K. D. Bucher, "Corneal Endothelial Dystrophy: a study of 64 families," *Arch Ophthalmol*, vol. 96, pp. 2036–2039, 1978.
- [7] J. D. Gottsch, O. H. Sundin, S. H. Liu, A. S. Jun, K. W. Broman, W. J. Stark, E. C. L. Vito, A. K. Narang, J. M. Thompson, and M. Magovern, "Inheritance of a novel COL8A2 mutation defines a distinct early-onset subtype of fuchs corneal dystrophy," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 46, no. 6, pp. 1934–1939, 2005.
- [8] A. O. Eghrari and J. D. Gottsch, "Fuchs' corneal dystrophy," vol. 5, no. 2, pp. 147–159, 2010.
- [9] X. Zhang, R. P. I. Jr, J. Fondran, V. V. Mootha, M. Oliva, K. Hammersmith, A. Sugar, J. H. Lass, and S. K. Iyengar, "Association of Smoking and Other Risk Factors With Corneal Thickness," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 54, pp. 5829–5835, 2013.
- [10] J. N. Buxton, R. W. Preston, R. Riechers, and N. Guilbault, "Tonography in cornea guttata," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 77, no. 5, pp. 602–3, 1967.
- [11] M. A. del Buey, J. A. Cristóbal, F. J. Ascaso, L. Lavilla, and E. Lanchares,

- “Biomechanical properties of the cornea in fuchs’ corneal dystrophy,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 50, no. 7, pp. 3199–3202, 2009.
- [12] G. D. Rice, K. Wright, and S. M. Silverstein, “A retrospective study of the association between Fuchs’ endothelial dystrophy and glaucoma,” *Clin. Ophthalmol.*, vol. 8, pp. 2155–215, 2014.
- [13] K. Yamazoe, T. Yamaguchi, K. Hotta, Y. Satake, K. Konomi, S. Den, and J. Shimazaki, “Outcomes of cataract surgery in eyes with a low corneal endothelial cell density,” *J. Cataract Refract. Surg.*, vol. 37, no. 12, pp. 2130–2136, 2011.
- [14] M. Doors, T. T. J. M. Berendschot, W. Touwslager, C. a Webers, and R. M. M. a Nuijts, “Phacopower modulation and the risk for postoperative corneal decompensation: a randomized clinical trial.,” *JAMA Ophthalmol.*, vol. 131, no. 11, pp. 1443–50, 2013.
- [15] M. A. Terry, N. Shamie, E. S. Chen, P. M. Phillips, A. K. Shah, K. L. Hoar, and D. J. Friend, “Endothelial Keratoplasty for Fuchs’ Dystrophy with Cataract. Complications and Clinical Results with the New Triple Procedure,” *Ophthalmology*, vol. 116, no. 4, pp. 631–639, 2009.
- [16] R. M. Lipman, J. B. Rubenstein, and E. Torczynski, “Keratoconus and Fuchs’ corneal endothelial dystrophy in a patient and her family.,” *Arch. Ophthalmol.*, vol. 108, no. 7, pp. 993–4, 1990.
- [17] U. Jurkunas and D. T. Azar, “Potential Complications of Ocular Surgery in Patients with Coexistent Keratoconus and Fuchs’ Endothelial Dystrophy,” *Ophthalmology*, vol. 113, no. 12, pp. 2187–2197, 2006.
- [18] R. G.P., K. S.B., and A.-F. A., “Central corneal endothelial guttae and age-related macular degeneration: is there an association?,” *Indian J. Ophthalmol.*, vol. 46, no. 3, pp. 145–147, 1998.
- [19] J. F. Pitts and J. L. Jay, “The association of Fuchs’s corneal endothelial dystrophy with axial hypermetropia, shallow anterior chamber, and angle closure glaucoma,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 74, no. 10, pp. 601–604, 1990.
- [20] T. Olsen, “Is there an association between Fuchs’ endothelial dystrophy and cardiovascular disease?,” *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 221, no. 5, pp. 239–240, 1984.
- [21] H. Elhalis, B. Azizi, and U. V Jurkunas, “Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy,” *Ocul. Surf.*, vol. 8, no. 4, pp. 173–184, 2010.

- [22] S. McCusker and M. Koola, "Association of Ophthalmologic Disorders and Depression in the Elderly: A Review of the Literature," *Prim. Care Companion CNS Disord.*, vol. 17, no. 4, 2015.
- [23] C. Mazzotta, C. Traversi, F. Raiskup, C. Lo Rizzo, and A. Renieri, "First identification of a triple corneal dystrophy association: Keratoconus, epithelial basement membrane corneal dystrophy and fuchs' endothelial corneal dystrophy," *Case Rep. Ophthalmol.*, vol. 5, no. 3, pp. 281–288, 2014.
- [24] A. O. Eghrari, S. A. Riazuddin, and J. D. Gottsch, "Fuchs Corneal Dystrophy," *Mol. Biol. Eye Dis.*, pp. 79–97, 2015.
- [25] R. Mustonen, M. McDonald, S. Srivannaboorn, A. Tan, M. Doubrava, and C. Kim, "In vivo confocal microscopy of Fuchs' endothelial dystrophy," *Cornea*, vol. 17, no. 5, pp. 493–503, 1998.
- [26] S. V Patel, K. H. Baratz, L. J. Maguire, D. O. Hodge, and J. W. McLaren, "Anterior Corneal Aberrations after Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty for Fuchs' Endothelial Dystrophy," *Ophthalmology*, vol. 119, pp. 1522–1529, 2012.
- [27] D. Repp, D. Hodge, K. Baratz, J. McLaren, and S. Patel, "Fuchs endothelial corneal dystrophy: subjective grading versus objective grading based on the central to peripheral thickness ratio," *Ophthalmology*, vol. 120, no. 4, pp. 687–694, 2013.
- [28] H. Johnson, W. M. Bourne, and R. Jean, "The Ultrastructure of Descemet's Membrane," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 100, pp. 1942–1947, 1982.
- [29] T. Iwamoto and A. DeVoe, "Electron microscopic studies on Fuchs' combined dystrophy. I. Posterior portion of the cornea," *Invest. Ophthalmol.*, vol. 10, no. 1, pp. 9–28, 1971.
- [30] G. Waring, "Posterior collagenous layer of the cornea-ultrastructural classification of abnormal collagenous tissue posterior to Descemet membrane in 30 cases," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 100, pp. 122–134, 1982.
- [31] J. M. Weller, M. Zenkel, U. Schlötzer-Schrehardt, B. O. Bachmann, T. Tourtas, and F. E. Kruse, "Extracellular matrix alterations in late-onset Fuchs' corneal dystrophy," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 55, no. 6, pp. 3700–3708, 2014.
- [32] M. Kenney, S. Atilano, N. Zorapapel, B. Holguin, R. Gaster, and A. Ljubimov, "Altered Expression of Aquaporins in Bullous Keratopathy and Fuchs'

- Dystrophy Corneas,” *J. Histochem. Cytochem.*, vol. 52, no. 10, pp. 1341–1350, 2004.
- [33] V. M. Borderie, M. Baudrimont, A. Valle, T. L. Ereau, F. Gray, and L. Laroche, “Corneal Endothelial Cell Apoptosis in Patients with,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 41, no. 9, pp. 2501–2505, 2000.
- [34] N. Szentmáry, B. Szende, and I. Süveges, “Epithelial cell, keratocyte, and endothelial cell apoptosis in Fuchs’ dystrophy and in pseudophakic bullous keratopathy,” *Eur J Ophthalmol*, vol. 15, no. 1, pp. 17–22, 2005.
- [35] J. D. Gottsch, A. L. Bowers, E. H. Margulies, G. D. Seitzman, S. W. Kim, S. Saha, A. S. Jun, W. J. Stark, and S. H. Liu, “Serial analysis of gene expression in the corneal endothelium of Fuchs’ dystrophy,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 44, no. 2, pp. 594–599, 2003.
- [36] Z. Wang, J. T. Handa, W. R. Green, W. J. Stark, R. S. Weinberg, and A. S. Jun, “Advanced Glycation End Products and Receptors in Fuchs’ Dystrophy Corneas Undergoing Descemet’s Stripping with Endothelial Keratoplasty,” *Am. Acad. Ophthalmol.*, vol. 114, no. 8, pp. 1453–1460, 2007.
- [37] B. Azizi, A. Ziaei, T. Fuchsluger, T. Schmedt, Y. Chen, and U. V. Jurkunas, “p53-regulated increase in oxidative-stress-induced apoptosis in Fuchs endothelial corneal dystrophy: A native tissue model,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 52, no. 13, pp. 9291–9297, 2011.
- [38] U. V. Jurkunas, M. S. Bitar, T. Funaki, and B. Azizi, “Evidence of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy,” *Am J Pathol*, vol. 177, no. 10, pp. 2278–2289, 2010.
- [39] M. S. Bitar, C. Liu, A. Ziaei, Y. Chen, T. Schmedt, and U. V. Jurkunas, “Decline in DJ-1 and decreased nuclear translocation of Nrf2 in Fuchs endothelial corneal dystrophy,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 53, no. 9, pp. 5806–5813, 2012.
- [40] P. Czarny, A. Seda, M. Wielgorski, E. Binczyk, B. Markiewicz, E. Kasprzak, M. P. Jiménez-García, I. Grabska-Liberek, E. Pawlowska, J. Blasiak, J. Szaflik, and J. P. Szaflik, “Mutagenesis of mitochondrial DNA in Fuchs endothelial corneal dystrophy,” *Mutat. Res. - Fundam. Mol. Mech. Mutagen.*, vol. 760, pp. 42–47, 2014.
- [41] A. Tuberville, T. Wood, and B. McLaughlin, “Cytochrome oxidase activity of Fuchs’ endothelial dystrophy,” vol. 5, no. 12, pp. 939–947, 1986.

- [42] Y. J. Li, M. A. Minear, X. Qin, J. Rimmeler, M. A. Hauser, R. R. Allingham, R. P. Igo, J. H. Lass, S. K. Iyengar, G. K. Klintworth, N. A. Afshari, and S. G. Gregory, "Mitochondrial polymorphism A10398G and haplogroup I are associated with fuchs' endothelial corneal dystrophy," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 55, no. 7, pp. 4577–4584, 2014.
- [43] S. McGowan, H. Edelhauser, R. Pfister, and D. Whikehart, "Stem cell markers in the human posterior limbus and corneal endothelium of unwounded and wounded corneas," *Mol. Vis.*, vol. 13, pp. 1984–2000, 2007.
- [44] V. R. Sobrado, G. Moreno-Bueno, E. Cubillo, L. J. Holt, M. A. Nieto, F. Portillo, and A. Cano, "The class I bHLH factors E2-2A and E2-2B regulate EMT.," *J. Cell Sci.*, vol. 122, no. Pt 7, pp. 1014–1024, 2009.
- [45] C. Ma, Y. Rong, D. R. Radloff, M. B. Datto, B. Centeno, S. Bao, A. W. M. Cheng, F. Lin, S. Jiang, T. J. Yeatman, and X. F. Wang, "Extracellular matrix protein betaig-h3/TGFBI promotes metastasis of colon cancer by enhancing cell extravasation," *Genes Dev.*, vol. 22, no. 3, pp. 308–321, 2008.
- [46] T. Y. Chou, W. C. Chen, A. C. Lee, S. M. Hung, N. Y. Shih, and M. Y. Chen, "Clusterin silencing in human lung adenocarcinoma cells induces a mesenchymal-to-epithelial transition through modulating the ERK/Slug pathway," *Cell. Signal.*, vol. 21, no. 5, pp. 704–711, 2009.
- [47] C. Engler, C. Kelliher, A. Spitze, C. Speck, C. Eberhart, and A. Jun, "Unfolded protein response in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: a Unifying Pathogenic Pathway? Christoph," vol. 149, no. 2, pp. 194–210, 2010.
- [48] M. Matthaei, J. Hu, L. Kallay, C. G. Eberhart, C. Cursiefen, J. Qian, E. M. Lackner, and A. S. Jun, "Endothelial cell microRNA expression in human late-onset Fuchs' dystrophy," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 55, no. 1, pp. 216–225, 2014.
- [49] H. E. Cross, a E. Maumenee, and S. J. Cantolino, "Inheritance of Fuchs' endothelial dystrophy.," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 85, no. 3, pp. 268–72, 1971.
- [50] K. A. Wójcik, E. Synowiec, M. P. Jiménez-García, A. Kaminska, P. Polakowski, J. Blasiak, J. Szaflik, and J. P. Szaflik, "Polymorphism of the transferrin gene in eye diseases: Keratoconus and fuchs endothelial corneal dystrophy," *Biomed Res. Int.*, vol. 35, no. 5, pp. 353–362, 2013.
- [51] J. S. Weiss, H. U. Moller, W. Lisch, S. Kinoshita, A. Aldave, M. Belin, T. Kivela, M. Busin, F. Munier, B. Seitz, J. Sutphin, C. Bredrup, M. Mannis, C.

- Rapuano, G. Van Rij, E. Kim, and G. Klintworth, "The IC3D Classification of the Corneal," *Cornea*, vol. 27, no. Suppl 2, pp. S1–83, 2008.
- [52] H. U. Møller and J. S. Weiss, "IC3D classification of corneal dystrophies," *Dev Ophthalmol*, vol. 48, pp. 1–8, 2011.
- [53] M. A. Minear, Y. J. Li, J. Rimmmler, E. Balajonda, S. Watson, R. R. Allingham, M. A. Hauser, G. K. Klintworth, N. A. Afshari, and S. G. Gregory, "Genetic screen of African Americans with Fuchs endothelial corneal dystrophy," *Mol. Vis.*, vol. 19, pp. 2508–2516, 2013.
- [54] S. Biswas, F. L. Munier, J. Yardley, N. Hart-Holden, R. Perveen, P. Cousin, J. E. Sutphin, B. Noble, M. Batterbury, C. Kielty, A. Hackett, R. Bonshek, A. Ridgway, D. McLeod, V. C. Sheffield, E. M. Stone, D. F. Schorderet, and G. C. Black, "Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 10, no. 21, pp. 2415–2423, 2001.
- [55] C. . Shuttleworth, "Type VIII Collagen," vol. 29, no. 10, pp. 173–194, 1987.
- [56] S. Stephan, M. J. Sherratt, N. Hodson, C. A. Shuttleworth, and C. M. Kielty, "Expression and supramolecular assembly of recombinant $\alpha 1(\text{VIII})$ and $\alpha 2(\text{VIII})$ collagen homotrimers," *J. Biol. Chem.*, vol. 279, no. 20, pp. 21469–21477, 2004.
- [57] A. S. Jun, H. Meng, N. Ramanan, M. Matthaei, S. Chakravarti, R. Bonshek, G. C. M. Black, R. Grebe, and M. Kimos, "An alpha 2 collagen VIII transgenic knock-in mouse model of Fuchs endothelial corneal dystrophy shows early endothelial cell unfolded protein response and apoptosis," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 21, no. 2, pp. 384–393, 2012.
- [58] M. Park, Q. Li, N. Shcheynikov, W. Zeng, and S. Muallem, "NaBC1 is a ubiquitous electrogenic Na^+ -coupled borate transporter essential for cellular boron homeostasis and cell growth and proliferation," *Mol. Cell*, vol. 16, no. 3, pp. 331–341, 2004.
- [59] G. L. Vilas, S. K. Loganathan, J. Liu, A. K. Riaue, J. D. Young, J. S. Mehta, E. N. Vithana, and J. R. Casey, "Transmembrane water-flux through SLC4A11: A route defective in genetic corneal diseases," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 22, no. 22, pp. 4579–4590, 2013.
- [60] G. L. Vilas, S. K. Loganathan, A. Quon, P. Sundaresan, E. N. Vithana, and J. Casey, "Oligomerization of SLC4A11 protein and the severity of FECD and

- CHED2 corneal dystrophies caused by SLC4A11 mutations,” *Hum. Mutat.*, vol. 33, no. 2, pp. 419–428, 2012.
- [61] S. Riazuddin, E. N. Vithana, L.-F. Seet, Y. Liu, A. Al-Saif, L. Wei Koh, Y. Heng, T. Aung, D. Meadows, A. O. Eghrari, J. D. Gottsch, and N. Katsanis, “Missense mutations in the sodium borate co-transporter SLC4A11 cause late onset Fuchs corneal dystrophy S.,” *Hum. Mutat.*, vol. 31, no. 11, pp. 1261–1268, 2010.
- [62] E. N. Vithana, P. E. Morgan, V. Ramprasad, D. T. H. Tan, V. H. K. Yong, D. Venkataraman, A. Venkatraman, G. H. F. Yam, S. Nagasamy, R. W. K. Law, R. Rajagopal, C. P. Pang, G. Kumaramanickevel, J. R. Casey, and T. Aung, “SLC4A11 mutations in Fuchs endothelial corneal dystrophy,” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 17, no. 5, pp. 656–666, 2008.
- [63] I. A. Lopez, M. I. Rosenblatt, C. Kim, G. C. Galbraith, S. M. Jones, L. Kao, D. Newman, W. Liu, S. Yeh, A. Pushkin, N. Abuladze, and I. Kurtz, “Slc4a11 gene disruption in mice: Cellular targets of sensorineuronal abnormalities,” *J. Biol. Chem.*, vol. 284, no. 39, pp. 26882–26896, 2009.
- [64] E. N. Vithana, P. Morgan, P. Sundaresan, N. D. Ebenezer, D. T. H. Tan, M. D. Mohamed, S. Anand, K. O. Khine, D. Venkataraman, V. H. K. Yong, M. Salto-Tellez, A. Venkatraman, K. Guo, B. Hemadevi, M. Srinivasan, V. Prajna, M. Khine, J. R. Casey, C. F. Inglehearn, and T. Aung, “Mutations in sodium-borate cotransporter SLC4A11 cause recessive congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED2).,” *Nat. Genet.*, vol. 38, no. 7, pp. 755–757, 2006.
- [65] J. Desir, G. Moya, O. Reish, N. Van Regemorter, H. Deconinck, K. L. David, F. M. Meire, and M. J. Abramowicz, “Borate transporter SLC4A11 mutations cause both Harboyan syndrome and non-syndromic corneal endothelial dystrophy,” *J. Med. Genet.*, vol. 44, no. 5, pp. 322–6, 2007.
- [66] K. Baratz, N. Tosakulwong, E. Ryu, W. Brown, and K. Branham, “E2-2 protein and Fuchs’ corneal dystrophy,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, pp. 1016–1024, 2010.
- [67] C. Murre, G. Bain, M. A. van Dijk, I. Engel, B. A. Furnari, M. E. Massari, J. R. Matthews, M. W. Quong, R. R. Rivera, and M. H. Stuiver, “Structure and function of helix-loop-helix proteins,” *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1218, no. 2, pp. 129–135, 1994.

- [68] B. Cisse, M. L. Caton, M. Lehner, T. Maeda, S. Scheu, R. Locksley, D. Holmberg, C. Zweier, N. S. Den Hollander, G. Kant, W. Holter, A. Rauch, Y. Zhuang, and B. Reizis, "Transcription factor E2-2 is an essential and specific regulator of plasmacytoid dendritic cell development," vol. 135, no. 1, pp. 37–48, 2008.
- [69] D. Li, X. Peng, and H. Sun, "Association of TCF4 polymorphisms and fuchs' endothelial dystrophy: a meta-analysis," *BMC Ophthalmol.*, vol. 15, no. 1, p. 61, 2015.
- [70] E. D. Wieben, R. A. Aleff, N. Tosakulwong, M. L. Butz, W. E. Highsmith, A. O. Edwards, and K. H. Baratz, "A Common Trinucleotide Repeat Expansion within the Transcription Factor 4 (TCF4, E2-2) Gene Predicts Fuchs Corneal Dystrophy," *PLoS One*, vol. 7, no. 11, pp. 5–12, 2012.
- [71] A. J. Aldave, J. Han, and R. F. Frausto, "Genetics of the Corneal Endothelial Dystrophies: An Evidence- Based Review," *Clin Genet*, vol. 84, no. 2, 2013.
- [72] S. A. Riazuddin, N. A. Zaghoul, A. Al-Saif, L. Davey, B. H. Diplas, D. N. Meadows, A. O. Eghrari, M. A. Minear, Y. J. Li, G. K. Klintworth, N. Afshari, S. G. Gregory, J. D. Gottsch, and N. Katsanis, "Missense Mutations in TCF8 Cause Late-Onset Fuchs Corneal Dystrophy and Interact with FCD4 on Chromosome 9p," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 86, no. 1, pp. 45–53, 2010.
- [73] C. M. Krafchak, H. Pawar, S. E. Moroi, A. Sugar, P. R. Lichter, D. A. Mackey, S. Mian, T. Nairus, V. Elner, M. T. Schteingart, C. A. Downs, T. G. Kijek, J. M. Johnson, E. H. Trager, F. W. Rozsa, M. N. A. Mandal, M. P. Epstein, D. Vollrath, R. Ayyagari, M. Boehnke, and J. E. Richards, "Mutations in TCF8 cause posterior polymorphous corneal dystrophy and ectopic expression of COL4A3 by corneal endothelial cells," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 77, no. 5, pp. 694–708, 2005.
- [74] S. A. Riazuddin, D. S. Parker, E. J. McGlumphy, E. C. Oh, B. W. Iliff, T. Schmedt, U. Jurkunas, R. Schleif, N. Katsanis, and J. D. Gottsch, "Mutations in LOXHD1, a recessive-deafness locus, cause dominant late-onset Fuchs corneal dystrophy," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 90, no. 3, pp. 533–539, 2012.
- [75] M. Stehouver, B. WR, and A. Van der Lelij, "Hearing disability in patients with Fuchs' endothelial corneal dystrophy: unrecognized co-pathology?," *Clin. Ophthalmol.*, vol. 2011, no. 5, pp. 1297–1301, 2011.
- [76] S. A. Riazuddin, S. Vasanth, N. Katsanis, and J. D. Gottsch, "Mutations in

- AGBL1 cause dominant late-onset Fuchs corneal dystrophy and alter protein-protein interaction with TCF4,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 93, no. 4, pp. 758–764, 2013.
- [77] E. Synowiec, K. A. Wojcik, J. Izdebska, E. Binczyk, J. Blasiak, J. Szaflik, and J. P. Szaflik, “Polymorphisms of the homologous recombination gene rad51 in keratoconus and fuchs endothelial corneal dystrophy,” *Dis. Markers*, vol. 35, no. 5, pp. 353–362, 2013.
- [78] O. H. Sundin, A. S. Jun, K. W. Broman, S. H. Liu, S. E. Sheehan, E. C. L. Vito, W. J. Stark, and J. D. Gottsch, “Linkage of late-onset fuchs corneal dystrophy to a novel locus at 13pTel-13q12.13,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 47, no. 1, pp. 140–145, 2006.
- [79] D. N. Meadows, A. O. Eghrari, S. A. Riazuddin, D. G. Emmert, N. Katsanis, and J. D. Gottsch, “Progression of fuchs corneal dystrophy in a family linked to the FCD1 locus,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 50, no. 12, pp. 5662–5666, 2009.
- [80] O. H. Sundin, K. W. Broman, H. H. Chang, E. C. L. Vito, W. J. Stark, and J. D. Gottsch, “A common locus for late-onset Fuchs corneal dystrophy maps to 18q21.2-q21.32,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 47, no. 9, pp. 3919–3926, 2006.
- [81] S. A. Riazuddin, A. O. Eghrari, A. Al-Saif, L. Davey, D. N. Meadows, N. Katsanis, and J. D. Gottsch, “Linkage of a mild late-onset phenotype of fuchs corneal dystrophy to a novel locus at 5q33.1-q35.2,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 50, no. 12, pp. 5667–5671, 2009.
- [82] N. A. Afshari, Y. Li, M. A. Pericak-vance, S. Gregory, and K. Gordon, “Genome-wide Linkage Scan in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 50, no. 3, pp. 1093–1097, 2009.
- [83] A. Adamis, V. Filatov, B. Tripathi, and R. Tripathi, “Fuchs’ endothelial dystrophy of the cornea,” *Surv Ophthalmol*, vol. 38, no. 2, pp. 149–168, 1993.
- [84] G. O. Warring III, W. M. Bourne, H. F. Edelhauser, and K. R. Kenyon, “The corneal endothelium: normal and pathologic structure and function,” *Am. Acad. Ophthalmol.*, vol. 89, pp. 531–590, 1982.
- [85] S. Wilson and W. M. Bourne, “Fuchs’ dystrophy,” *Cornea*, vol. 7, no. 1, pp. 2–18, 1988.
- [86] R. Abbott, B. Fine, R. J. Webster, P. Paglen, and S. WH, “Specular

- microscopic and histologic observations in nonguttate corneal endothelial degeneration,” *Ophthalmology*, vol. 88, no. 8, pp. 788–800, 1981.
- [87] R. Lloid, “Less Evident Causes of Lowered Acuity in Senility,” *Trans Am Ophthalmol Soc*, vol. 41, pp. 274–281, 1943.
- [88] E. Goar, “Dystrophy of the Corneal Endothelium (Cornea Guttata), with Report of a Histologic Examination,” *Trans Am Ophthalmol Soc*, vol. 31, pp. 48–50, 1933.
- [89] T. Kuwabara, A. R. Quevedo, and D. G. Cogan, “An Experimental Study of Dichloroethane Poisoning,” *Arch Ophthalmol*, vol. 79, no. 3, pp. 321–330, 1968.
- [90] A. Kanai and H. Kaufman, “The retrocorneal ridge in syphilitic and herpetic interstitial keratitis: an electron-microscopic study,” *Ann Ophthalmol*, vol. 14, no. 2, pp. 120–124, 1982.
- [91] G. Waring, R. Font, M. Rodrigues, and R. Mulberger, “Alterations of Descemet’s membrane in interstitial keratitis,” *Am J Ophthalmol*, vol. 81, no. 6, pp. 773–785, 1976.
- [92] M. Hara, N. Morishige, T. Chikama, and T. Nishida, “Comparison of confocal biomicroscopy and noncontact specular microscopy for evaluation of the corneal endothelium,” *Cornea*, vol. 22, no. 6, pp. 512–515, 2003.
- [93] N. Fayol, A. Labbé, S. Dupont-Monod, B. Dupas, and C. Baudouin, “Apport de la microscopie confocale in vivo et de la tomographie en cohérence optique de chambre antérieure pour l’étude des pathologies endothéliales cornéennes,” *J. Fr. Ophtalmol.*, vol. 30, no. 4, pp. 348–356, 2007.
- [94] G. D. Siu, A. L. Young, and V. Jhanji, “Alternatives to corneal transplantation for the management of bullous keratopathy,” *Curr. Opin. Ophthalmol.*, vol. 25, no. 4, pp. 347–352, 2014.
- [95] N. Okumura, M. Ueno, N. Koizumi, Y. Sakamoto, K. Hirata, J. Hamuro, and S. Kinoshita, “Enhancement on primate corneal endothelial cell survival in vitro by a rock inhibitor,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 50, no. 8, pp. 3680–3687, 2009.
- [96] N. Okumura, N. Koizumi, M. Ueno, Y. Sakamoto, H. Takahashi, K. Hirata, R. Torii, J. Hamuro, and S. Kinoshita, “Enhancement of corneal endothelium wound healing by Rho-associated kinase (ROCK) inhibitor eye drops,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 95, no. 7, pp. 1006–1009, 2011.

- [97] N. Koizumi, N. Okumura, M. Ueno, H. Nakagawa, J. Hamuro, and S. Kinoshita, "Rho-Associated Kinase Inhibitor Eye Drop Treatment as a Possible Medical Treatment for Fuchs Corneal Dystrophy," *Cornea*, vol. 32, no. 8, pp. 1167–1170, 2013.
- [98] M. A. Nanavaty, X. Wang, and A. J. Shortt, "Endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy."
- [99] M. Gorovoy, "Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty," *Cornea*, vol. 25, no. 8, pp. 886–889, 2006.
- [100] G. Melles, F. Lander, and F. Rietveld, "Transplantation of Descemet's membrane carrying viable endothelium through a small scleral incision," *Cornea*, vol. 21, no. 4, pp. 415–418, 2002.
- [101] A. Jun, G. Vedana, and G. Villarreal Jr., "Fuchs endothelial corneal dystrophy: current perspectives," *Clin. Ophthalmol.*, vol. 8, no. 12, p. 321, 2016.
- [102] F. W. Price and M. O. Price, "Does Endothelial Cell Survival Differ Between DSEK and Standard PK?," *Ophthalmology*, vol. 116, no. 3, pp. 367–368, 2009.
- [103] M. O. Price and F. W. Price, "Endothelial keratoplasty - a review," *Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 38, no. 2, pp. 128–140, 2010.
- [104] I. J. E. van der Meulen, S. V. Patel, R. Lapid-Gortzak, C. P. Nieuwendaal, J. W. McLaren, and T. J. T. P. van den Berg, "Quality of Vision in Patients With Fuchs Endothelial Dystrophy and After Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 129, no. 12, pp. 1537–1542, 2011.
- [105] M. O. Price, A. W. Giebel, K. M. Fairchild, and F. W. Price, "Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. Prospective Multicenter Study of Visual and Refractive Outcomes and Endothelial Survival," *Ophthalmology*, vol. 116, no. 12, pp. 2361–2368, 2009.
- [106] F. P. Guerra, A. Anshu, M. O. Price, A. W. Giebel, and F. W. Price, "Descemet's membrane endothelial keratoplasty: Prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss," *Ophthalmology*, vol. 118, no. 12, pp. 2368–2373, 2011.
- [107] A. Giebel, "DMEK: Where Less is More," *Int. Ophthalmol. Clin.*, vol. 53, no. 1, pp. 1–14, 2013.